Aus dem pharmakologischen Institut zu Bonn.

Ueber

pharmakologisch differente Formen einiger Metalle.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

bei der

hohen medicinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

vorgelegt

im März 1894

von

Julius Hegener

aus Kalk.

BONN,

Druck von Ernst Heydorn.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547419_0205

Das methodische Studium der pharmakologischen Wirkungen der von der Chemie als „Schwermetalle“ zusammengefassten Elemente, hat bereits gewisse dieser Giftgruppe gemeinschaftliche Eigentümlichkeiten aufgedeckt. So entsprechen die localen Veränderungen, welche die Metallsalze an den Applikationsstellen des lebenden Organismus als Aetzung oder Adstringierung hervorrufen, den chemischen Beziehungen zwischen Metalloxyden und eiweissartigen Stoffen. Trotz der sehr ungleichen Intensität, womit das Protoplasma der Applikationsstelle von den verschiedenen Schwermetallsalzen angegriffen wird, haben diese Veränderungen bei allen Metallsalzen denselben Grundcharakter, nämlich: den der Bildung eines Metallalbuminates. Seine mehr oder minder derbe Beschaffenheit, sowie die Tiefe, bis zu welcher die Wirkung bei geeigneter Concentration durchdringt, sind für die therapeutische Anwendung der metallischen Adstringentien massgebend.

Aber nicht nur beim Eintritt in den Organismus, sondern auch beim Verlassen desselben rufen alle Metalle, sofern sie durch den Harn, wenn auch nur zum Teil ausgeschieden werden, ohne Ausnahme eine Erkrankung der Nieren hervor, indem die ausscheidenden Drüsenzellen durch das zu eliminierende Metall zur Degeneration gebracht werden und ihre Reste oft in Form von Harncylindern entleert werden. Es handelt sich bei der sogenannten Metallniere um eine Eliminationsnephritis, wie sie auch andere scharfe oder

reizende, subcutan oder unmittelbar durch den Blutstrom beigebrachte Substanzen, wie Aloin und ähnliche veranlassen.

Während die Metalle in der Säftemasse circulieren und als Nerven- oder Muskelgifte wirken, zeigen sie ihre wichtigsten und interessantesten pharmakologischen Differenzen; doch auch hier lassen sich wiederum einzelne Metalle enger zusammengruppieren.

So bewirken ganz ähnlich dem Arsenik Darmerscheinungen, bestehend in einfachen oder blutigen Durchfällen mit Schwellung, Röthung, Ekchymosierung, eventuell sogar mit Substanzverlust der Darmschleimhaut, auch noch andere Metalle, das Quecksilber, Platin, Antimon und Eisen. Gerade von letzterem Metalle wollten es viele Aerzte noch lange bis in unser Jahrhundert hinein kaum glauben, dass es wirklich giftig wirken könne, da es doch ein unumgänglich notwendiger Bestandteil des Organismus sei, und jeder Erwachsene in seinem Blut ungefähr 3 Gramm Eisen in Form des Hämoglobins mit sich führe. Der berühmte Toxikolog Orfila[1]) war zu wiederholten Malen genötigt, die irrige Ansicht von der Ungiftigkeit der Eisensalze, sowohl experimentell, wie literarisch zu widerlegen.

Ausser dieser Form des Eisens im Hämoglobin war aber bereits eine andere Form dieses Metalls bekannt, in welcher es sich gleichfalls ungiftig zeigte, nämlich das rote und das gelbe Blutlaugensalz; bei diesen Verbindungen jedoch imponiert die ungiftige Form des Cyans weit mehr, als die gleichzeitig vorliegende ungiftige Form des Eisens.

Die zahlreichen Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel haben es ferner sehr wahrscheinlich gemacht,

---

1) Orfila, Traité de poisons, 1826.

dass das Eisen nicht in der Form eines gewöhnlichen Metallsalzes resorbiert wird, sondern in Form einer complicierten organischen Verbindung. Die Veröffentlichung Schmiedeberg's[1]) aus allerjüngster Zeit über sein künstliches Eisenalbuminat „Ferratin" genannt, beweist, dass es durch verhältnissmässig einfache chemische Manipulationen gelingt, das Eisen aus der salzartigen, unmittelbar auf Schwefelammonium reagierenden Form, in die organische, direkt nicht mehr auf Schwefelammonium reagierende Form überzuführen, von welch' letzterer nach Versuchen Marfori's bei der direkten Injektion in die Blutbahn solche Eisenmengen ohne merkliche Wirkung blieben, die in der gewöhnlichen Form von Doppelverbindungen mit weinsaurem Natron regelmässig schwere Vergiftungserscheinungen, ja sogar Tod verursachten.

Für den mit den Details der Pharmakologie der Metalle nicht näher Bekannten scheint das Eisen nicht nur physiologisch eine exceptionelle Stellung unter den übrigen Metallen einzunehmen, sondern auch pharmakologisch. Dass aber auch andere Metalle als das Eisen in chemischen Formen auftreten können, in denen ihnen eine oder mehrere derjenigen pharmakologischen Eigentümlichkeiten abgehen, die man sonst an ihnen wahrzunehmen gewöhnt ist, dies suchte ich durch die im Nachfolgenden zu beschreibenden Versuche zu beweisen.

Zuvor möge es mir jedoch gestattet sein, einige in der pharmakologischen Literatur bereits vorliegende und in unserm Sinn verwertbare Daten zusammenzustellen.

Von Arsen giebt es besonders mehrere organische Verbindungen, die ein von den gewohnten intensiven

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharmakolog., 33. Bd., Heft 2 u. 3.

Vergiftungserscheinungen von As_2O_3 erheblich abweichendes Verhalten gegenüber dem lebenden Organismus zeigen.

Bunsen[1]) behauptet bei seinen Untersuchungen über die Kakodylreihe, dass die Kakodylsäure, Dimethylarsinsäure $(CH_3)_2AsOOH$ ungiftig sei. Dasselbe untersuchten Schmidt und Chomse[2]): sie gelangten im Wesentlichen zu demselben Resultat. Obwohl diese Angabe so doppelt bestätigt war, so wurde sie dennoch wieder von Neuem aufgegriffen und zwar von Lebahn[3]) und Schultz[4]). Diese widerlegten zwar die Angaben von Bunsen über die Ungiftigkeit der Kakodylsäure, doch musste zugegeben werden, dass die Bindung des As an das organische Radikal Methyl, die Wirksamkeit des As beeinträchtige. Schultz fand ganz ähnliches Verhalten bei der Diphenylarsinsäure oder Phenylkakodylsäure

$$\begin{matrix} C_6H_5 \\ C_6H_5 \end{matrix}\!\!>\!AsOOH \text{ und der}$$

Monophenylarsinsäure $C_6H_5AsO(OH)_2$.

Die Untersuchungen wurden weiter ausgedehnt von Bertram[5]), der folgende Arsenverbindungen toxikologisch untersuchte:

Monotolylarsinsäure $AsC_6H_4CH_3O(OH)_2$,

Triphenylarsenhydroxyd $As(C_6H_5)_3.(OH)_2$,

Diphenyldiaethylarsoniumchlorid $As(C_6H_5)_2.(C_2H_5)_2.Cl$,

Trimethylaethylarsoniumchlorid $As(CH_3)_3.C_2H_5Cl$.

1) Bunsen, Annalen f. Chemie u. Pharm. Bd. XLVI, p. 1.

2) Schmidt u. Chomse, Inaug.-Diss., Dorpat 1859.

3) Lebahn, Ein Beitrag zur Wirkung der Kakodylsäure. Inaugural-Diss. Rostock 1868.

4) Schultz, Untersuch. über Arsenverbindungen. Archiv f. exper. Path. u. Pharm., Bd. XI.

5) Bertram, Toxikolog. Untersuchungen über einige neuere organische Arsenverbindungen. Inaug.-Diss. Bonn 1879.

Er kommt zu dem Schlusse: „Dass Dosen des Metalles nur an O als As_2O_3 gebunden, einen ganz andern, wesentlich perniciösern Einfluss auf das Leben der Tiere ausgeübt und viel tiefer gehende Organzerstörungen an den der Arsenwirkung am meisten unterworfenen Teilen des Körpers und besonders am Magen herbeigeführt haben würden". Eine am Schlusse seiner Arbeit aufgeführte tabellarische Zusammenstellung der von ihm angestellten Versuche, mit Umrechnung der gebrauchten As-Menge auf As_2O_3 sei hier als evidenter Beweis für seine Behauptungen angeführt.

Versuche	Verbindung	As-Gehalt	Dosis	Zahl der Dosen	Gesammt-As-Menge auf As_2O_3 berechnet	Tod nach
I.	Monotolyl-arsinsäure	34,72 %	0,2 g	1	0,091	12—18 Stunden
II.	„	„	0,15 g	3 an 1 Tag	0,068	12—18 Stunden
III.	Triphenylar-senhydroxyd	22,06 %	0,327 g	6 an 6 Tagen	0,035	Tier lebend
IV.	Diphenyl-diäthylarso-niumchlorid	23,26 %	0,3 g	1	0,095	35 Minuten
V.	„	„	0,5 g	3 an 2 Tagen	0,153	30—36 Stunden
VI.	„	„	0,2 g	2 an 1 Tag	0,06	Tier lebend
VII.	Trimethyl-äthylarso-niumchlorid	40,65 %	0,1 g	1	0,053	70 Minuten
VIII.	„	„	0,1 g	3 an 2 Tagen	0,053	Tier lebend

Auch vom Quecksilber giebt es eine organische Verbindung, die ähnliches Verhalten zeigt. Hepp[1])

1) Hepp, Ueber Quecksilberäthylverbindungen und über das Verhältnis der Quecksilberäthyl- zur Quecksilbervergiftung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 23, p. 91.

sagt von Quecksilberdiäthyl $Hg(C_2H_5)_2$, dass es in 5prozentiger Lösung bei Kaninchen in Quantitäten von 2 ccm nicht die geringste lokale Reizerscheinung hervorgebracht habe. Auch beim Menschen habe eine 1prozentige Lösung in Mengen von 0,5—1 ccm am Vorderarm eingespritzt nie Schmerzen, weder gleich nach der Injektion noch später hervorgerufen, die Haut sei an der Injektionsstelle geschmeidig geblieben.

Das Bild der akuten Quecksilberäthylvergiftung differiere ebenfalls wesentlich von dem der akuten Quecksilbervergiftung. Die organische Quecksilberverbindung sei sehr resistent gegenüber der zersetzenden Kraft des lebenden Organismus und verhalte sich so, wie die Kakodylsäure, es trete anfangs nur die Quecksilberäthylwirkung zu Tage, etwas später mischten sich die Vergiftungserscheinungen des Quecksilberäthyls mit denen des Quecksilbers und schliesslich beherrsche das Quecksilber die Scene.

Von einer metallorganischen Zinnverbindung sagen Ungar und Bodländer[1]) etwa folgendes:

Das essigsaure Zinntriäthyl $CH_3COO.Sn(C_2H_5)_3$ verursachte bei den Versuchstieren kurz nach der Injektion einen soporösen Zustand, sowie namentlich bei Hunden während der ersten Tage sofort nach der Injektion profuse Durchfälle und baldiges Schwinden dieser Erscheinungen. Das rasche Eintreten dieser Symptome und das ebenso rasche Verschwinden derselben, um zunächst wiederum einem völlig normal erscheinenden Zustand des Tieres Platz zu machen, lassen sich am besten durch die Annahme erklären, dass wir es bei diesen Erscheinungen mit einer Wirkung der ganzen

---

1) Ungar u. Bodländer, Ueber die toxischen Wirkungen des Zinns. Zeitschrift für Hygiene, Bd. II, 1887.

Verbindung zu thun haben, während die erst nach einigen Tagen und allmählich sich einstellenden Erscheinungen, wie sie auch bei den Versuchen mit dem Zinndoppelsalz beobachtet wurden, auf eine Wirkung des im Organismus sich abspaltenden Metalls zurückzuführen sein dürften.

Die organischen Bleiverbindungen zerfallen im Allgemeinen im Organismus sofort; nur vom Bleitriäthyl sagt Harnack[1]), dass es in Form eines löslichen Salzes direkt ins Blut injiciert, zunächst Wirkungen hervorrufe, die der ganzen Verbindung angehören, dass aber schon nach wenigen Minuten diese Erscheinungen verschwänden, indem augenscheinlich die organische Bleiverbindung zersetzt werde. Erst nach Verlauf einiger Stunden begännen dann die charakteristischen Bleiwirkungen hervorzutreten.

Alle diese Vorgänge sind wohl einzig aus der Art, wie das Metall chemisch gebunden ist, zu erklären. Die bindenden Moleküle maskieren das Metall so, dass es seine besonderen Eigentümlichkeiten nicht zeigen kann, erst nach der Zerstörung durch den lebenden Organismus treten sie zu Tage.

Bei einigen analogen Fällen kann man in dem elektrolytischen Verhalten der fraglichen Verbindungen sich eine Erklärung für diese merkwürdige Aenderung pharmakologischer Eigenschaften zurechtlegen. So hat bei dem schon erwähnten Ferrocyankalium Hittorf[2]) nachgewiesen, dass unter dem Einfluss schwacher galvanischer Ströme, welche eine Gasentwicklung noch nicht hervorrufen können, bei der Elektrolyse des Ferrocyankaliums von diesen beiden Metallen nur das

1) Harnack, Archiv f. exper. Pathol. u Pharmakologie, Bd. IX, p. 152.

2) Hittorf, In Ostwald's Klassiker Nr. 23, p. 72—73.

K zur Kathode wandert, das Fe dagegen in dem Complex des Ferrocyans nach der Anode transportiert wird. Ebenso wenig wie durch gewöhnliche chemische Reaktionen sich das Eisen in dem unzerstörten Complex des Ferrocyans erkennen lässt, vermag es auch die mit seinem Zustand als kathodisches Jont d. h. als Metall verknüpften pharmakologischen Wirkungen zu äussern. Da das Ferrocyanmolekül im Organismus keine weiteren Zersetzungen erleidet, so verlässt es den Körper pharmakologisch reaktionslos.

Interessant wäre es nun nachzuforschen, ob dieses höchst eigentümliche Verhalten des Kaliumeisencyanürs nicht auch Cyanverbindungen anderer Schwermetalle zukommt, und ferner, ob es noch anderweitige Doppelbindungen giebt, die in chemischer, elektrolytischer und pharmakologischer Beziehung ähnlich dem Ferrocyan von den gebräuchlichen chemischen und pharmakologischen Reaktionen abweichen. Von chemischem und elektrolytischem Standpunkt aus wies schon Hittorf auf das höchst wahrscheinlich bestehende ähnliche Verhalten der Doppelcyanüre des Kobalts, des Platins und anderer Schwermetalle hin, so dass jedenfalls sehr grosse Aussicht vorhanden war, dass diese Salze auch in pharmakologischer Hinsicht ähnliches Verhalten zeigen würden.

Auch für andere Verbindungen war durch ihr Verhalten in der Elektrolyse ein Fingerzeig für ihr Verhalten im Organismus gegeben: Barth[1]) wies durch die physikalisch-chemische Untersuchung des Doppelsalzes von schwefligsaurem Natrium und Quecksilber nach, dass in dieser Verbindung das Quecksilber nicht als kathodisches Jont, sondern in Form einer Quecksilbersäure

1) Barth, Zeitschrift für physikal. Chemie, Bd. IX.

$Hg<^{SO_3H}_{SO_3H}$ Quecksilbersulfosäure

zugegen sein müsse. Das eigenartige biologische Verhalten des Kaliumquecksilberhyposulfits veranlasste Dreser[1]) elektrolytische Versuche damit anzustellen, welche ergaben, dass das Quecksilber auf der Seite der Anode eine Zunahme erfahren hatte, indem es offenbar analog dem Eisen im Ferrocyan in Gestalt eines complicierten sauren Radikals, als quecksilberunterschweflige Säure nach der Anode gewandert war, während das Kalium der Regel entsprechend zur Kathode ging. Dreser wandte dieses Resultat zur Erklärung der pharmakologischen Wirkungen des Kaliumquecksilberhyposulfits an. Auf seine freundliche Anregung hin und mit seiner Hülfe wurden pharmakologische Versuche mit mehreren andern Metallverbindungen angestellt, von denen man ein ähnliches, vom Gewohnten abweichendes Verhalten erwarten durfte.

Die von mir benutzten Metalldoppelverbindungen sind:

1. Kobalticyankalium,
2. Kobalticyannatrium,
3. Kaliumnatriumplatincyanür,
4. Unterschwefligsaures Bleioxydnatrium,
5. Unterschwefligsaures Quecksilberoxydkalium,
6. Unterschwefligsaures Silberoxydnatrium,
7. Unterschwefligsaures Goldoxydulnatrium,

Mit Ausnahme von Kobalt und Blei sind die vorgenannten Metalle Platin, Quecksilber, Silber und Gold in Form ihrer einfachen Salze als energische Proto-

1) Dreser, Arch. für exp. Path. u. Pharmak., Bd. 32, p. 456.

plasmagifte bekannt, wie aus ihrer bekannten kräftig desinficierenden Wirkung hervorgeht. Mit ihrer intensiven Reaktionsfähigkeit gegenüber dem lebenden Eiweiss hängen auch ihre Aetzwirkungen zusammen.

Die desinficierende Wirkung als Protoplasmagift prüfte ich an Hefezellen, indem ich die von der Hefe aus einer Nährlösung entwickelten CO_2-Mengen über concentrierter Kochsalzlösung auffing und mass.

Als geeignetes Reagenz auf Aetzwirkungen benutzte ich Fische, welche in Wasser, das bekannte Mengen der zu prüfenden Metallverbindungen enthielt, eingesetzt wurden. Die aus der Verätzung des Kiemenepithels resultierenden Allgemeinerscheinungen zeigen die etwa bestehenden Aetzwirkungen viel eher an, als sie sonst etwa aus der Veränderung der Körperoberfläche wahrzunehmen sind. Das weitere Verhalten im Organismus des Warmblüters hängt von der Zerlegbarkeit oder der Oxydierbarkeit der ganzen Verbindung ab, daher werden die dem Ferrocyankalium entsprechenden Doppelcyanide, ohne Giftwirkungen verursacht zu haben, den Organismus wieder verlassen, während die unterschwefligsauren Doppelsalze wegen der Oxydierbarkeit der unterschwefligen Säure im Organismus leicht zerfallen, wobei das Metall in den gewöhnlichen kathodischen Zustand übergeht und die diesem zugehörigen Giftwirkungen ausübt. Die Versuche über Giftigkeit wurden an Fröschen und Kaninchen ausgeführt.

I. Das Kobalticyankalium.

Zunächst wurde das Kobalticyankalium $Co_2Cy_{12}K_6$ untersucht, das dem Ferricyankalium, sowohl seiner Constitution, als auch der Aehnlichkeit zwischen Kobalt und Eisen nach, am nächsten steht. Zu den nötigen Kontrolversuchen benutzte ich das Kobaltchlorür $CoCl_2$, beide Salze wurden so verwandt, dass die Parallelversuche mit gleichen Mengen metallischen Kobalts angestellt wurden.

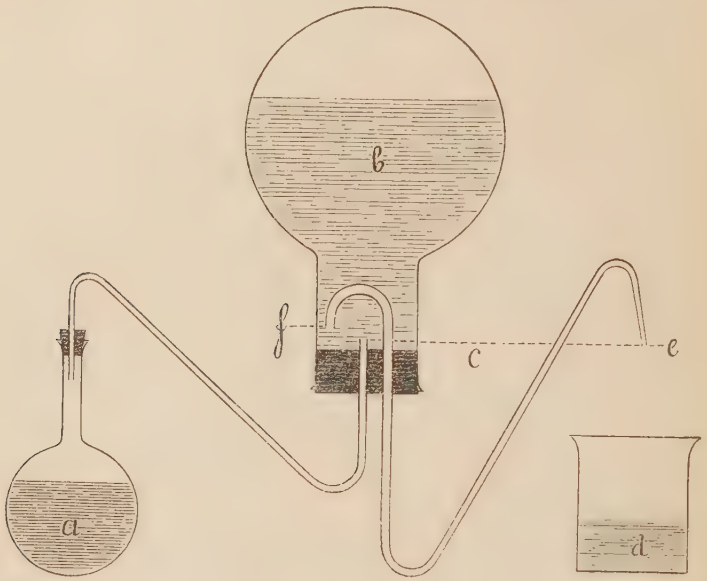
Kobaltsalze sind nicht sehr giftig. Siegen[1]) hat im hiesigen Institut nachgewiesen, dass 0,3 g $CoCl_2$ ein 1500 g schweres Kaninchen in 3 Stunden töteten. Seine Aetzfähigkeit ist ebenfalls gering, es wurde darum $CoCl_2$ in 1prozentiger Lösung verwandt.

Die Hefegährungsversuche wurden folgendermassen angestellt (es gilt dies auch für alle folgenden Hefegährungsversuche):

In je eine kleine Kochflasche von ungefähr 15 ccm Inhalt, wurde als Nährmaterial 8 ccm 10proz. sterilisierter Rohrzuckerlösung gebracht. Die Vorratshefe wurde ebenfalls in einer grösseren Flasche in solche Rohrzuckerlösung gebracht und darin solange geschüttelt, bis man eine gleichmässige Durchsetzung der Flüssigkeit mit Hefezellen annehmen konnte; von dieser Flüssigkeit wurden den 8 ccm Rohrzuckerlösung je 1 ccm zugesetzt. Dazu noch je 1 ccm der zu untersuchenden Metallsalzlösung; dieselbe war 10prozentig oder 1prozentig, je nachdem sie mit der Nährflüssigkeit und Hefe zusammen in 1prozentiger oder 0,1prozentiger Verdünnung wirken sollte. Der ohne Metallsalzzusatz

1) Siegen, Wirkungen des Kobalts. Neues Repert. für Pharmacie, Bd. 22, Heft 5, p. 306.

gährende Kontrolkolben erhielt 1 ccm Wasser, statt der Salzlösung, so dass die Hefe überall die gleichen Flüssigkeitsmengen vorfand. Die austretende Kohlensäure wurde dadurch gemessen, dass dieselbe aus dem



Gährungskolben *a* durch ein Glasrohr die in einer grossen Flasche *b* mit doppelt durchbohrtem Stopfen befindliche concentrierte Kochsalzlösung in ein Gefäss *d* austreibt. Durch eine eigentümliche Anordnung des Ausflussrohres wird erreicht, dass die Mündung des Ausflussrohres *e* in demselben Niveau *c*, wie die Mündung des die Kohlensäure zuführenden Rohres steht, dass somit die die Kochsalzlösung verdrängende CO_2 keinen Druck zu überwinden hat. Die ausgeflossene Menge der Kochsalzlösung wird gewogen. Da es sich nun jedesmal nur um die relativen Mengen aus 4 parallel verlaufenden Versuchen handelt, so ist dies Messverfahren genau genug und dabei durch die Ersparung

aller Correkturen von Barometerstand etc. sehr bequem und schell zu handhaben.

Der Hefegährungsversuch mit Co gab nun folgendes Resultat:

1 g $CoCl_2 + 6$ aq hat soviel Co wie 1,41 g $Co_2Cy_{12}K_6$.

Hefegährungsversuch vom 2. Dez. 1893.

I. 8 ccm 10 % Zuckerl. 1 ccm Hefelösung 1 ccm aq.	II. 8 ccm 10 % Zuckerl. 1 ccm Hefelösung 1 ccm 10 % $CoCl_2$	III. 8 ccm 10 % Zuckerl. 1 ccm Hefelösung 1 ccm 14,1 % $Co_2Cy_{12}K_6$
Beginn 4 h 35′		
8 h 30′ = 22,03	8 h 32′ = 20,45	8 h 35′ = 23,25
3 h 45′ = 41,83	8 h 46′ = 38,55	3 h 50′ = 42,65
11 h = 79,04	11 h 3′ = 73,61	11 h 5′ = 81,35

Wie man sieht ist die schädigende Wirkung von $CoCl_2$ selbst in dieser Concentration zu gering, um eine auffällige Verschiedenheit gegenüber dem Kobalticyankalium zu zeigen. Die aus diesem Kolben (II.) producierte CO_2-Menge blieb zwar ein wenig zurück gegenüber der vom Kontrolkolben (I.) hervorgebrachten Menge, während die Doppelsalzlösung keine Beeinflussung der Gährung zeigte. Es wurden darum die Versuche am Fisch wiederholt. Die Fische sind eine kleine Karpfenart von 7.5 g durchschnittlichem Gewicht und ausserordentlicher Widerstandsfähigkeit gegen äussere Einflüsse. Um zu sehen, ob denselben der plötzliche Uebergang aus dem kalten (4—5 Grad Celsius) Teichwasser in das destillierte, warme Wasser im Zimmer nichts schade, wurden 2 derselben in 250 ccm destillierten, 15—17 Grad Celsius warmen Wassers 72 Stunden lang belassen, sie zeigten Nichts abnormes. Ein anderer Fisch wurde in eine mit geschliffenem Glasstöpsel verschlossene und mit circa 100 ccm destil-

lierten Wassers, das unmittelbar vorher ausgekocht war, gefüllte Flasche gebracht, er lebte noch über 12 Stunden. Es konnten also eventuell sich zeigende Schädlichkeiten wohl nur durch den Metallsalzgehalt der Flüssigkeiten hervorgebracht sein.

Fischversuch vom 24. November 1893.

Fisch in 300 ccm 1prozentiger $CoCl_2$ Lösung.

Beginn	4 Uhr	5	Fisch sofort sehr lebhaft.
	4 „	20	er liegt auf der Seite.
	5 „		Spuren von Anätzung.
	10 „		tot, stark angeätzt.

Fischversuch vom 8. Dezember 1893.

Fisch in 300 ccm 1,41prozentiger $Co_2Cy_{12}K_6$ Lösung.

Beginn	4 Uhr	25	zunächst nichts Abnormes.
	4 „	55	Fisch ist weniger lebhaft und liegt ein wenig auf der Seite.
	5 „	15	liegt vollständig auf der Seite.
	5 „	25	er macht unruhige krampfartige Bewegungen, doch ist keine Spur von Anätzung zu erkennen.
	11 „		derselbe Zustand.
	8 „		morgens am 9. Dezember, Fisch tot, zeigt keine Anätzung.

Aetzungsfähigkeit ist bei $Co_2Cy_{12}K_6$ also nicht vorhanden, doch war das vom Fische aufgenommene Quantum des Salzes noch immerhin giftig genug ihn zu töten. Dies Resultat war einigermassen auffällig; es wurde darum ein Versuch mit 1prozentiger $FeCy_6K_4$ Lösung gemacht; zugleich ein solcher mit 1prozentiger $FeSO_4$ Lösung; der mit $FeSO_4$ angestellte Versuch ergab die gewohnten Vergiftungs- und Aetzungserscheinungen.

Fischversuche vom 12. Dezember 1893.

Fisch in 300 ccm 1prozentiger $FeSO_4$ Lösung.

Beginn 4 Uhr 50 Fisch sehr lebhaft.

5 „ Fisch sehr unruhig, Athmung beschleunigt.

5 „ 40 erster Beginn der Anätzung zu sehen.

Am andern Morgen tot und total verätzt.

Fisch in 250 ccm 1prozentiger $FeCy_6K_4$ Lösung.

Beginn 5 Uhr Nichts abnormes.

11 „ Liegt auf der Seite.

11 „ morgens, reagiert auf starken mechanischen Reiz nicht mehr.

12 „ in frisches Wasser gebracht, bleibt regungslos liegen.

11 „ liegt noch auf der Seite, reagiert aber wieder auf Reiz.

Am 14. Dezember wieder normal.

Es ist also eine Giftigkeit des Ferrocyankaliums ebenfalls nicht zu bestreiten, und es fragt sich, ob nicht die grosse Menge K, die das Doppelsalz enthält, diese Wirkung auf den Organismus hervorbringt, denn eine Aetzwirkung zeigte sich nicht.

Der mit einem Frosch angestellte Versuch zeigte gleichfalls eine tötliche Wirkung des Kobalticyankalium.

Eine Rana temporaria von 39,5 g bekommt subcutan in den Rückenlymphsack 0,08 Co in Gestalt von $Co_2Cy_{12}K_6$. Die Injektion ist dem Tier offenbar sehr schmerzhaft. Es springt sofort, nach 30 Sekunden erträgt es Rückenlage. Nach 2 Min. Herzschlag sistiert, doch ist noch Athmung vorhanden, nach 4 Minuten Nichts mehr von beiden. Ein anderer Frosch bekommt nun dieselbe Menge K in Gestalt von KCl injiciert. Er springt noch einmal nach der Injektion, dann erträgt

er Rückenlage. Nach 2 Minuten ist von Herzarbeit Nichts mehr zu sehen, die Athmung bleibt flach und unregelmässig. Nach 10 Min. sistiert auch die Athembewegung, doch erfolgen auf mechanischen Reiz noch 2 –3 Athembewegungen und fibrilläre Muskelzuckungen an den Extremitäten. Nach 55 Min. ist der Frosch tot.

Das Bild der Kaliumvergiftung war im wesentlichen dasselbe, wie das der Kobalticyankaliumvergiftung.

Die Versuche mit Kaninchen ergaben folgendes: Stuart[1]) und Siegen haben ungefähr gleichmässig die tötliche Dosis für ein Kaninchen mit 0,2 g Co gefunden. Nach dem Vorgange Stuarts, der das Co als einfaches Salz intravenös injicierte, bekam ein männliches Kaninchen intravenös 0,2 g Co als Kobalticyankalium. Es starb sofort nach Eintreten der ersten geringen Menge der Flüssigkeit unter heftigen klonisch-tonischen Krämpfen. Der Tod erfolgte vom Herzen aus und zwar wahrscheinlich durch Lähmung durch das Kaliumsalz, welches auf einmal in grossen Mengen in dem Kreislauf sich ausbreitend, eine starke Wirkung ausüben konnte. Um dies allzuschnelle Einstürmen des K auf den Organismus und das Herz zu vermeiden, wurde ein zweites Tier genommen und das $Co_2Cy_{12}K_6$ subcutan injiciert:

Beginn des Versuches 5 h 27′.
Puls 162, Injektion von 0,08 g Co.
5 h 30′ weitere 0,08 g Co.
5 h 35′ weitere 0,09 g Co, die Injektionen scheinen sehr schmerzhaft zu sein, aber das Tier bleibt normal.
6 h 30′ Injektion von 0,25 g Co.
7 h 55′ „ „ 0,1 g Co.
Puls 160.

1) Stuart, Ueber den Einfluss der Nickel- u. Kobaltverbindungen auf den Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 18.

Das Tier bleibt normal und am Leben, trotzdem es 0,6 g Co als $Co_2Cy_{12}K_6$ bekommen, also das 3-fache an Metall, wie die Tiere von Stuart und Siegen, und mehr als das 50-fache der Dosis, die das erste Versuchstier tötete, bekam.

Es scheint danach, als ob thatsächlich bei Frosch und Kaninchen die zu plötzliche Anfüllung des Kreislaufs mit K der Grund des Todes sei.

Darum wurden Versuche mit Kobalticyannatrium und mit Ferrocyannatrium angestellt, da man annehmen konnte, dass die herzlähmenden Wirkungen der K-Verbindung wegfallen würden.

Die damit erhaltenen Resultate rechtfertigen diese Annahme. Zuerst wurden wieder Fische benutzt.

Fischversuche vom 29. Januar 1894.

I. Fisch in $Co_2Cy_{12}Na_6$ Lösung vom gleichen Co-Gehalt wie in den Versuchen auf S. 18.

Beginn 5 h 50′ Fisch sofort sehr unruhig.
5 h 51′ Fisch liegt auf der Seite.
5 h 55′ Fisch ist wieder normal. 48 Stunden nachher ist er noch immer normal, nicht angeätzt und bleibt in Wasser zurückgebracht am Leben.

II. Fisch in 250 ccm 1,23prozentiger $FeCy_6Na_4$ Lösung.

Beginn 5 h 50′ Fisch sofort sehr unruhig.
5 h 51′ Fisch liegt auf der Seite.
5 h 53′ Fisch ist wieder normal.
am 30.I. 2 h 5′ Nachmittags, liegt gelegentlich auf der Seite, reagiert nur auf stärkere Reize, dann aber kräftig; nach 48 Stunden wird er in diesem Zustand herausgenommen, erholt sich aber in Wasser zurückgebracht sehr bald.

Es scheinen also in der That die bei den Kaliumsalzen bemerkten Vergiftungserscheinungen auf der Anwesenheit des K zu beruhen, da sie bei den correspondierenden Natriumsalzen nicht auftreten. Ganz klar liegt die Sache bei dem mit $Co_2Cy_{12}Na_6$, welches wir von E. Merck in Darmstadt bezogen hatten, vorgenommenen Blutdruckversuche. Die Lösung wurde in die Vena jugularis injiciert.

Blutdruckversuch vom 30. Januar 1894.

Kaninchen ♂ 1450 g Gewicht.

In 3 g der Lösung sind 0,1 g metallisches Co als $Co_2Cy_{12}Na_6$ enthalten.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Bemerkungen	Injektion in ccm
	mm		
6 h 49′	86—100	Blutdruck zeigt ziemliche Schwankungen, Tier ist nicht normal.	
6 51	110—140		
6 51 15″	120	Druck wird constant.	
6 52 30	84	170 Pulse.	
6 53 30	100	Beginn der Injection.	
6 53 45	bis 160	Injektion beendet, Blutdruck steigt plötzlich.	2
6 55	120	Druck wieder regelmässig.	
6 56 30	106	Injektion.	
6 57	bis 162	Injektion beendet, Blutdruck steigt.	2
6 58	124		
6 59 30	102	Injektion, während derselben steigt der Blutdruck langsam.	2
6 59 45	bis 160		
7 30	140		
7 1	122		
7 3	112	Injektion.	2
7 3 25	163		
7 5	120	Injektion.	2
7 5 30	160		
7 7	115	Injektion.	2
7 7 30	158		
7 9	130	Injektion.	2
7 9 25	150—160		
7 13 30	122	Injektion.	2

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Bemerkungen	Injektion in ccm
	mm		
7 h 14′	bis 159	Langsames Steigen des Blutdrucks.	
7 17 30″	bis 140	Injektion, Blutdruck bleibt hoch.	2
7 22 15	124	168 Pulse.	
7 24		Injektion.	2
7 24 15	bis 160		
7 25	90	Blutdruck regelmässig, Athmung durch eine Menge abgesonderten schleimigen Sekretes erschwert.	
7 32	114	Injektion.	2
7 32 30	bis 160		
7 33 ·	102		
7 34	82	144 Pulse.	
7 36	100	160 Pulse.	
7 38 30	112	Athmung sehr erschwert. 160 Pulse.	
7 43	108	Es wird die Tracheotomie gemacht.	
7 44	120		
7 47	60	Tracheotomie beendet, Athmung steht.	
7 51	84	Athmung regelmässig, Injektion.	2
7 57	82		
8 5	86	160 Pulse. Der Versuch wird abgebrochen und das Tier wird getötet.	
		Summe der Injektionen = mit 24 g Flüssigkeit = 0,8 g metallischen Co.	12

Das Tier hat also viermal soviel Co bekommen, als das von Stuart vergiftete, ohne dass sich eine wesentliche Wirkung des Präparates zeigte; dabei war der Zeitraum etwa doppelt so lang, als der Zeitraum, der bei dem von Stuart vergifteten Tier vom Beginn der Injektion bis zum Tode verfloss.

Es zeigt also das Kobalticyannatrium sowohl, wie das Kobalticyankalium eine überraschende Aehnlichkeit mit den entsprechenden Eisensalzen, dem Ferrocyannatrium und Ferrocyankalium, so dass die Annahme

gesichert sein dürfte, dass man dies Verhalten des Kobalt nur durch seine eigentümliche chemische Bindung erklären kann, wobei das Kobalt als Bestandteil des Complexes der Kobalticyanwasserstoffsäure, aber nicht mehr als gewöhnliches kathodisches Metallion vorhanden ist.

II. Kaliumnatriumplatincyanür.

Zu Parallelversuchen diente das Platinchlorid $PtCl_4$ mit 57,87 % Pt.

1 g $PtCl_4$ = 1,07 g $PtCy_4KNa$.

Hefegährungsversuch vom 8. Dez. 1893.

I. 8 ccm 10 % Zl. 1 ccm Hefe. 1 ccm H_2O.	II. 8 ccm 10 % Zl. 1 ccm Hefe. 1 ccm 1 % $PtCl_4$ Lsg. neutral.	III. 8 ccm 10 % Zl. 1 ccm Hefe. 1 ccm 1 % $PtCl_4$ Lsg. sauer.	IV. 8 ccm 10 % Zl. 1 ccm Hefe. 1 ccm $PtCy_4KNa$ Lsg.
Beginn 4 h 15′ Nachmittags.			
6 h 10′ = 22,53	6 h 15′ = 19,05	6 h 20′ = 20,52	6 h 25′ = 24,75
9 h 30′ = 57,13	9 h 35′ = 40,35	9 h 40′ = 44,82	9 h 45′ = 63,20
Am 9. Dezember.			
8 h 15′ = 166,73	8 h 20′ = 116,65	8 h 25′ = 101,92	8 h 30′ = 169,55
12 h = **206,23**	12 h 5′ = **142,05**	12 h 10′ = **112,52**	12 h 15′ = **207,05**

Aus der Gesammtsumme der producierten Kohlensäure sieht man, dass die CO_2-Menge aus dem mit $PtCy_4KNa$ (IV.) versetzten Hefekolben fast genau gleich der des Kontrolkolbens ohne Zusatz blieb, dass hingegen die Produktionsfähigkeit der durch $PtCl_4$ vergifteten Hefe bedeutend dahinter zurückblieb, und zwar brachte die saure Lösung noch weniger hervor als die neutrale. Es wurde nun, um die Kohlensäurebildung der vergifteten Hefe vollständig zu hindern, ein fernerer Versuch mit 0,5prozentiger $PtCl_4$ Lösung gemacht, auch die $PtCy_4KNa$ Lösung wurde dementsprechend concentrierter genommen.

Hefegährungsversuch vom 9. Dez. 1893.

I. 8 ccm 10 % Zl. 1 ccm Hefe. 1 ccm H_2O.	II. 8 ccm 10 % Zl. 1 ccm Hefe. 1 ccm 5 % $PtCl_4$ Lsg. neutr.	III. 8 ccm 10 % Zl. 1 ccm Hefe. 1 ccm 5 % $PtCl_4$ Lsg. sauer.	IV. 8 ccm 10 % Zl. 1 ccm Hefe. 1 ccm $PtCy_4KNa$ Lsg.
Beginn 5 h Nachmittags.			
10 h = 52,58	10 h 5′ = 8,45	10 h 10′ = 2,02	10 h 15′ = 51,65
10. XII. Morgens.			
9 h 55′ = 104,03	9 h 57′ = 24,75	10 h = 2,02	10 h 5′ = 118,55
12 h = **112,63**	12 h 5′ = **28,75**	12 h 10′ = **2,02**	12 h 15′ = **126,55**

Auch diesmal beeinflusste das Platincyanürdoppelsalz die Hefegährung nicht während die saure $PtCl_4$ Lösung in kurzer Zeit die Kohlensäurebildung vollständig verhinderte. Die mit CO_3Na_2 neutralisierte $PtCl_4$ Lösung verlangsamte die Gährung wenigstens sehr beträchtlich; vermutlich wäre dieser Effect noch stärker hervorgetreten, wenn nicht allmählich aus der neutralisierten Lösung das Platin durch Ausscheiden in Form eines kristallinischen Niederschlags in seiner wirklich noch aktiven Menge bedeutend abgenommen hätte.

Der Fischversuch wurde mit 0,1 prozentiger Lösung gemacht, 0,5 prozentige Lösung war nicht nötig, da sich schon bei den Versuchen mit Kobalt herausgestellt hatte, dass die Fische weit empfindlicher reagieren, als Hefe.

Es ergiebt sich folgendes:

Fischversuche vom 7. Dezember 1893.

I. Fisch in 300 ccm 0,1 prozentiger saurer $PtCl_4$ Lösung.

Beginn 6 h 45′ Fisch sofort sehr unruhig.
6 h 53′ Spuren von Anätzung zu sehen.
7 h Liegt auf der Seite.
7 h 20′ stark angeätzt.
7 h 55′ reagiert nur noch auf sehr starke mechanische Reize.
8 h 30′ tot, sehr stark verätzt.

II. Fisch in 300 ccm 0,1 prozentiger neutraler $PtCl_4$ Lösung.

Beginn 6 h 35′ Fisch sofort sehr unruhig.
6 h 45′ Er ist nicht mehr so lebhaft, Spuren von Anätzung.
6 h 55′ liegt öfters auf der Seite.
7 h 20′ stark angeätzt.

7 h 25′ richtet sich auf Reiz nur noch langsam aus der Seitenlage auf.
7 h 35′ krampfartige Bewegungen.
10 h tot, sehr stark verätzt.

III. Fisch in 300 ccm 0,123prozentiger $PtCy_4KNa$ Lösung.

Beginn 7 h 5′, wird am 8. Dezember 7 h Abends vollständig normal herausgenommen und bleibt ins Wasser zurückgebracht am Leben.

Da von den Platincyanürdoppelsalzen nur das Kalium-Natriumsalz im Handel zu haben war, so durfte der Kaliumgehalt nach den mit Kobalticyankalium gemachten Erfahrungen von vornherein als nicht unbedenklich erscheinen. Nun ist aber die Menge des anzuwendenden Doppelsalzes sowohl so sehr viel geringer, wie bei dem Kobalticyankalium, als auch der Kaliumgehalt unseres Platincyanürdoppelsalzes so erheblich kleiner, dass, wie dies die Versuche zeigten, der Kaliumgehalt der Lösung auf einem ungefährlichen Betrag blieb. Von Aetzwirkungen war gegenüber dem $PtCl_4$, saurem sowohl, wie neutralem, nichts zu sehen; das saure $PtCl_4$ ätzte etwas energischer, als das neutralisierte, obschon eine Ausscheidung aus dem neutralen $PtCl_4$, wie sie bei der im Hefegährungsversuch nötig gewordenen stärkern Concentration vorkam, nicht zu bemerken war; der Pt-Gehalt blieb also derselbe.

Versuche mit $PtCl_4$ an Fröschen sind in der Literatur[1]) bereits vorhanden, es wurde dabei Fröschen

1) Kebler, Ueber die Wirkungen der Platinverbindungen auf den tierischen Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. IX.

5—25 mg Pt injiciert, deren Tod in 1—1½ Stunden erfolgte. Kaninchen starben beim Blutdruckversuch mit 69,9 mg Pt in 3 Min. $PtCl_4$ ist also sehr giftig. Die Tierversuche mit $PtCy_4KNa$ ergeben dahingegen folgendes Resultat:

Versuch mit einem Frosch am 19. Dezember 1893.

Beginn 3 h 23′ Rana temporaria, mittelgross, bekommt 15 mg Pt als $PtCy_4KNa$.
3 h 40′ zeigt geringere Lebhaftigkeit.
3 h 45′ das Tier vermag sich nicht mehr aus der Rückenlage zu erheben.
4 h wieder lebhafter, nimmt sofort aus der Rückenlage seine Normalstellung wieder ein, Athmung ein wenig beschleunigt.
7 h wieder normal, er bleibt so.

— — — —

Ein Kaninchen von 1260 g bekommt subcutan pro Kilo Körpergewicht 28 mg Pt, also 35 mg: ein zweites von 2010 g bekommt 50 mg Pt pro Kilo, also 100 mg. Beide bleiben während der ersten 24 Stunden vollständig normal, nicht einmal ihre Fresslust ist vermindert, auch in den nächsten 14 Tagen ist Nichts Abnormes an ihnen zu finden. Diese Injektionen waren subcutan erfolgt, es wurde nun, da sich die intravenöse Injektion als intensiver giftig wirkend gezeigt, 2 Tieren die Lösung in die Vena jugularis injiciert, zugleich bei einem derselben mit Hülfe des Quecksilbermanometers der Blutdruck an der Carotis verfolgt.

Blutdruckversuch vom 11. Januar 1894.

Kaninchen ♂ 1600 g schwer, bekommt in jeder Spritze = 2 ccm = 40 mg Pt, als $PtCy_4KNa$.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Bemerkungen	Injektion in ccm
6 h 4′		Das Tier ist nicht normal, da es sich die Arteriencanüle ausriss, dabei Blut verlor und die andere Carotis auch unterbunden	
	mm	werden musste. 120 Pulse.	
6 9	150—136	Hohe Pulswelle. 120 Pulse.	
6 10	134—126	Beginn der Injektion.	
6 10 59″	130	Injektion beendet.	2
6 12	130	Puls gleichmässiger, Injektion.	2
6 19		Injektion.	2
6 20	132	Injektion, nach 1 ccm Krämpfe.	
6 22	126	Injektion beendet. 176 Pulse.	2
6 23	130	112 Pulse.	
6 25	132	Injektion, kurze Krämpfe. 120 Pulse.	2
6 31	128	Injektion.	2
6 33	130	136 Pulse, dann und wann aussetzend.	
6 35	220	Heftige Krämpfe, tot.	
		Summe der Injektionen = mit 12 g Flüssigkeit = 240 mg Pt.	6

Das Tier bekam also intravenös 240 mg Pt, der Blutdruck zeigte, obschon das Tier anscheinend geschwächt war, keine wesentlichen Schwankungen, sowohl während der Injektion, als auch nach derselben, mit Ausnahme des Moments vor dem Tode, wo der Druck die kolossale Höhe von 220 mm Quecksilbersäule erreichte. Das Tier bekam mehr als 3 mal soviel Pt als das von Kebler benutzte und doch starb es erst nach 24 Minuten, während jenes in 3 Minuten tot war. Während ferner das mit gewöhnlichem Platinsalz vergiftete eine konstante Abnahme des Blutdrucks zeigte, blieb bei dem Cyandoppelsalz der Blutdruck gleich-

mässig hoch. Das Ende sah einer Cyanintoxikation ähnlicher, denn einer Metallvergiftung.

Einem weitern Kaninchen wurde ebenfalls $PtCy_4KNa$ in die Vena jugularis injiciert, und zwar in folgenden Zeiträumen:

Am 12. Januar 1894.

Beginn	2 h 53′	1. Injektion.
	2 h 54′ 30″	Injektion beendet.
	2 h 56′	2. Injektion
	2 h 59′	Injektion beendet.
	3 h 1′ 50″	3. Injektion.
	3 h 3′	Injektion beendet.

Zusammen 6 ccm = 120 mg metallisches Platin.

Die Operationswunde wurde vernäht, das Tier zeigte sich zuerst etwas ängstlich, wurde jedoch sehr bald wieder normal, auch irgend welche Erscheinungen von Seiten des Darms fehlten. Hierbei zeigte sich also, dass das Tier am Leben blieb, sogar kaum eine Abweichung von der Norm zeigte, das 120 mg metallisches Pt, also fast das Doppelte der Menge bekommen, die in Gestalt von $PtCl_4$ gegeben in 3 Minuten den Tod zur Folge gehabt hatte. Schon aus diesem pharmakodynamischen Verhalten liesse sich ein Schluss ziehen auf das Verhalten, das es wahrscheinlich bei der Elektrolyse zeigen wird. Die bedeutend geringere Giftigkeit des $PtCy_4KNa$ gegenüber dem $Co_2Cy_{12}K_6$ dürfte sich aus dem bedeutend geringern Prozentgehalt an K beim $PtCy_4KNa$ erklären.

III. Unterschwefligsaures Bleioxydnatron.

Dieses Salz, von mir unter den Hyposulfitdoppelsalzen der Metalle als erstes untersucht, zeigte sich leider zu meinen Versuchen als gänzlich ungeeignet. In der Literatur findet sich bereits eine Notiz von Harnack[1]), wonach dies Doppelsalz zum Tierversuch mit Fröschen und Kaninchen durchaus ungeeignet sei, weil es wie alle Bleisalzlösungen durch kohlensaure und fixe Alkalien gefällt werde. Aber auch die Hefegährungs- und Fischversuche misslangen, da die frisch bereiteten Lösungen schon sehr bald sich zu zersetzen anfingen, so dass pharmakologische Versuche damit nicht angestellt werden konnten.

1) Harnack, Ueber die Wirkungen des Blei im tierischen Organismus. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. IX.

IV. Unterschwefligsaures Quecksilberoxydnatrium und -Kalium.

Die Gährungs- und Tierversuche sind von Dreser in seiner oben bereits erwähnten Arbeit über das Quecksilberoxydkalium schon gemacht worden. Auf seine Veranlassung hin wurden noch Blutdruckversuche gemacht, und zwar, um die eventuell störende Einwirkung des freiwerdenden K auf die Herzaktion auszuschliessen, zunächst mit der Natriumverbindung gearbeitet. Die Lösung wurde durch Auflösen von Calomel in unterschwefligsaurem Natrium erhalten, da ein festes Na-Doppelsalz nicht existiert, der Hg-Gehalt wurde bestimmt und die Lösung so weit verdünnt, dass 2 ccm derselben dieselbe Hg-Menge enthielten, wie 5 mg HgO.

Es wurden folgende Blutdruckversuche angestellt:

1. Am 5. Januar 1894.

Kaninchen ♀, 1585 g schwer.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Bemerkungen	Injektion in ccm
	mm		
10 h 41′ 30″	120	Blutdruck ohne Schwankungen, Puls 156	
10 45	120	Beginn der Injektion. Puls 144.	2
10 48	80	Injektion beendet. Puls 156.	
10 50	96	Injektion.	2
10 51	86	Blutdruck sinkt langsam und stetig.	
10 52 30	82		
10 54	80	Puls verlangsamt, hohe Pulswelle.	
10 56	60	Puls schwach.	
10 57		Klonisch-tonische Krämpfe. Erstickungsanfall.	
10 57 30	120	Ruckweises Ansteigen des Blutdrucks.	
10 58	26	Keine Herzbewegung mehr.	
10 59	0	tot	
		Summe der Injektionen = mit 4 ccm Flüssigkeit = 10 mg HgO.	2

Da die mittelst unterschwefligsaurem Natrium bereiteten Lösungen sich zu rasch zersetzten unter Abscheidung von Quecksilbersulfid, so wurden für die folgenden Versuche passend verdünnte Lösungen des unterschwefligsauren Quecksilberkaliumdoppelsalzes, das weit haltbarer ist, hergestellt:

2. Am 5. Januar 1894.

Kaninchen ♀, 1390 g schwer.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Bemerkungen	Injektion in ccm
	mm		
11 h 47′	88	Tier sehr unruhig, starke Blutdruckschwankungen. Puls 176.	
11 50	130	Tier beruhigt, Blutdruck regelmässig, Beginn der Injektion.	1
11 50 45″	108	Blutdruck sinkt langsam, aber regelmässig.	
11 52	90	Weitere Injektion.	1
11 52 30	90	Starke Druckschwankungen, Puls sehr verlangsamt.	
11 53	40	Herzstillstand, ebenso Aufhören der Athmung.	
11 54	120	Krämpfe, ruckweises Ansteigen des Blutdrucks.	
11 56	40	Blutdruck sinkt regelmässig.	
11 56 50	0	Athmung noch vorhanden.	
11 59		tot.	
		Summe der Injektionen = mit 2 g Flüssigkeit = 5 mg HgO.	2

3. Am 5. Januar 1894.

Kaninchen ♂, 1495 g schwer.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Bemerkungen	Injektion in ccm
	mm		
12 h 28′	116	Puls 180.	
12 31 15″	122	Langsame Injektion.	1
12 32	122		
12 33	120	Injektion beendet.	
12 33	120	Injektion.	1
12 33 15	116		
12 33 45	96	Blutdruck siegt langsam aber regelmässig.	
12 34	80		
12 35 15	112	Blutdruck und Herzarbeit wieder normal.	
12 35 45	120	Weitere Injektion.	1
12 36	100	Verlangsamter Puls, hohe Pulswelle.	
12 37	110		
12 37 15	80		
12 37 30	66		
12 38 15	120		
12 38 30	80		
12 39 45	115	Injektion.	1
12 40 15	70		
12 40 30	104	Injektion.	1
12 40 45	100	Injektion.	1
12 41	20	Heftige Krämpfe, Athmungs- und Herzstillstand.	
12 41 15	160	Ruckweises Steigen, krampfhafte Athmung.	
12 41 45	110	Ruhiger, Athmung sehr flach.	
12 43	96		
12 45	102	Pulswelle ziemlich hoch, Athmung normal. 184 Pulse.	
12 46	80	Injektion, sehr langsam.	1
12 47	72		
12 47 30	96		
12 48	72		
12 50	81	Injektion.	1
12 51 15	40		
12 51 30	30	Heftige Krämpfe, Herz- und Athmungsstillstand.	
12 51 45	120	Ruckweises Ansteigen des Blutdrucks.	
12 52	bis 165	Bis 12 h 54′ starke Schwankungen des Blutdrucks zwischen 65 bis 120 mm.	
12 56	72	Injektion.	1
12 57 30	27	Heftige Krämpfe.	

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Bemerkungen	Injektion in ccm
	mm		
12 h 57′ 50″	80	Starke Druckschwankungen, Krämpfe.	
12 58 5	140		
12 58 45	108	Puls regelmässig.	
12 59 30	84	Injektion.	1
1	22	Herzaktion sistiert.	
1 30	22	Krämpfe.	
1 45	120	Nach Erreichung von 120 mm Fallen auf 20 mm.	
1 1	20		
1 1 30	30	Krämpfe.	
1 2 15	60	Keine Athmung.	
1 4 15	70	Athmung wieder sichtbar.	
1 7	40	38 Pulse.	
1 12	106	Injektion.	1
1 13 15	86	Starke Schwankungen.	
1 13 45		Injektion.	1
1 14	10		
1 14 30	12	Krämpfe, Herzstillstand.	
1 16 40	40		
1 17	0	tot.	
		Summe der Injektionen = mit 12 ccm Flüssigkeit = 30 mg HgO.	12

4. Am 5. Januar 1894.

Kaninchen ♂, 1650 g schwer.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Bemerkungen	Injektion in ccm
	mm		
3 h 43′	112	Normal, Puls 164.	
3 46 30″	106	Injektion, in 15 Sekunden 1 ccm.	1
3 48	107	Injektion.	1
3 49 15	100	Blutdruck fällt langsam.	
3 49 50		Injektion.	1
3 51	70—100	Schwankungen, Verlangsamung der Herzaktion.	
3 52 15	90	Puls ruhiger, Injektion.	1
3 52 30	50—80	Starke Schwankungen. 120 Pulse.	
3 54	90	Puls ruhiger, Injektion.	1
3 54 30	60–75	Starke Schwankungen, verlangsamte Herzaktion.	

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Bemerkungen	Injektion in ccm
	mm		
3 h 55′ 45″	124	Krämpfe, ruckweises Steigen des Blutdrucks.	
3 56 30	60—78	Schwankungen. 100 Pulse.	
4 1	96	Injektion.	1
4 1 30	40	Aufhören der Herz- und Athemaktion.	
4 2	120	Krämpfe, ruckweises Steigen.	
4 3		Carotiscanüle verstopft. Injektion.	1
4 5		Injektion.	1
4 6 30		Injektion.	1
4 9 45	80–110		
4 10		Injektion.	1
4 11	87–95	Injektion.	1
4 14	86–100	Injektion, Puls verlangsamt.	1
4 17 30	80–90	Blutdruck fällt langsam. 80 Pulse.	
4 19		Injektion, Carotiskanüle verstopft.	2
4 22		Injektion.	2
4 23	50		
4 23 30	86	Krämpfe.	
4 28	0	tot.	
		Summe der Injektionen = 16 ccm Flüssigkeit = 40 mg HgO.	14

5. Am 6. Januar 1894.

Kaninchen ♂, 1800 g schwer.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Bemerkungen	Injektion in ccm
	mm		
11 h 33′	138	Das Tier zeigt beim Fertigstellen der Verbindung zwischen Carotis und Manometer grosse Unruhe, bedeutende Blutdruckschwankungen und verlangsamten Puls.	
11 40	140	Puls beschleunigter.	
11 41	126	Fast normal. 172 Pulse.	
11 41 30″	128	Injektion.	2
11 43	128	Injektion.	2
11 43 45	118	Blutdruck sinkt schnell weiter.	
11 44	20	Ohne Herz- und Athembewegung.	
11 44 15	20	Krämpfe.	
11 44 45	140	Blutdruck steigt ruckweise.	
11 45	30	Nur vereinzelte Pulse.	

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Bemerkungen	Injektion in ccm
	mm		
11 h 45′ 30″	60	Puls regelmässiger.	
11 47	80	Druck steigt langsam, aber regelmässig. 44 Pulse.	
11 51 15	118	Injektion.	2
11 51 30	80	Blutdruck sinkt langsam.	
11 53 30	40		
11 56	92	Weitere Injektion.	2
11 57 45	70	Blutdruck sinkt langsam.	
12	40	Krämpfe.	
12 5	80	Ruckweises Ansteigen des Blutdrucks.	
12 15	60	Regelmässiger Puls.	
12 1	62	Injektion.	2
12 2 45	40	Krämpfe	
12 3	40	Keine Herzthätigkeit am Manometer sichtbar.	
12 3 30	5	Krämpfe.	
12 3 45	78	Wiederbeginn des Pulses.	
12 5 30	10	Krämpfe.	
12 6	0	tot	
		Summe der Injektionen = mit 10 ccm Lösung = 25 mg HgO.	5

Die bei diesen Versuchen ersichtlichen Vergiftungswirkungen lassen sich folgendermassen zusammenfassen:

Nach der Injektion ist zunächst nichts zu bemerken, nach einigen Minuten beginnt der Blutdruck langsam und konstant zu sinken, um dann mit plötzlichem Stillstand der Herz- und Athemthätigkeit seinen niedrigsten Standpunkt von circa 20 Millimeter Quecksilbersäule einzunehmen. Bei einem derart niedrigen Stand des Blutdrucks wird die Versorgung der Organe mit Sauerstoff wegen des darnieder liegenden Kreislaufs so unzureichend, dass nun Erstickungskrämpfe erfolgen. Dass das vasomotorische Centrum und die peripheren vasomotorischen Apparate durch Hg zu dieser Zeit noch nicht gelähmt sein können, zeigt das mit dem Eintritt der Erstickungskrämpfe sich regelmässig

einstellende ruckweise Wiederaufsteigen des Blutdrucks. Hört man nun mit der Injektion auf, so wird nach einigen Schwankungen der Blutdruck wieder regelmässiger, wenn er auch im Durchschnitt einige Millimeter niedriger ist, als vor der Injektion; auch die Pulsfrequenz nähert sich wieder der normalen. Es scheint sich also um eine vorübergehende Schädigung des Herzens (wahrscheinlich eine Störung der Herzganglien) zu handeln; eine bei Versuch 5 vorgenommene Sektion ergab ausser einer ganz geringfügigen Ekchymose auf dem Endokard und geringer Hyperämie der Nieren nichts Abnormes. Die Abspaltung des Hg von der unterschwefligen Säure vollzieht sich im Organismus ziemlich schnell. Bei den einzelnen Versuchstieren war die Häufigkeit, mit welcher sich das Herz von den intravenös injicierten Hg-Mengen zunächst wieder erholte, sehr verschieden; so erfolgte in Versuch 1 und 2, die an weiblichen Tieren ausgeführt waren, der kurzen Erstickungsblutdrucksteigerung sehr rasch der definitive Herzstillstand nach; in den späteren Versuchen mit männlichen Tieren erholte sich das Herz zu wiederholten Malen von diesen vorübergehenden Lähmungszuständen, und die davon abhängige lebensgefährliche Blutdrucksenkung erhob sich wieder auf Werthe, die dem Normalzustand annähernd gleichkamen. Von einer Aetzwirkung war nichts zu bemerken.

V. Unterschwefligsaures Silberoxydnatrium.

Dieses Salz von der Formel $Ag_2S_2O_3 + 2\,Na_2S_2O_3 + 2\,H_2O$ ist schon 1865 von Ball zum Studium der Silberwirkung bei Tieren, als ein Eiweiss nicht fällendes Präparat angewandt worden. Auch von Gaethgens[1]) wurde dasselbe benutzt. Es handelt sich nun darum nachzuweisen, dass dies Doppelsalz erst, wenn es durch den Organismus zerlegt ist, die giftige Eigenschaft der gewöhnlichen Silbersalze zeigen kann, dass es hingegen nicht wirksam ist, so lange es als Doppelsalz das Silber enthält, also ein Verhalten, wie das unterschwefligsaure Quecksilberoxydkalium resp. wie die Cyandoppelsalze von Eisen, Kobalt und Platin zeigen.

Zum Vergleichsversuch wurde $AgNO_3$ benutzt, und zwar in 0,1prozentiger Lösung, da der Silbersalpeter ja ausserordentlich ätzend ist.

Hefegährungsversuch vom 17. Oktober 1893.

I. 8 ccm Zuckerl. 1 ccm Hefel. 1 ccm aq.	II. 8 ccm Zuckerl. 1 ccm Hefel. 1 ccm 1% $AgNO_3$ Lsg.	III. 8 ccm Zuckerl. 1 ccm Hefel. 1 ccm ($Ag_2S_2O_3 + 2Na_2S_2O_3 + 2H_2O$) Lsg.
Beginn 10 h 40′		
12 h = 1,95	12 h — 0	11 h 55′ = 1,95
2 h = 11,50		2 h 5′ = 12,65
4 h 10′ = 22,60		4 h 5′ = 23,05
6 h 15′ = 31,80		6 h 10′ = 31,75
8 h 5′ = 40,00		8 h 10′ = 40,85
10 h 7′ 49,00		10 h 12′ 49,85
Am 18. Oktober.		
7 h Morgens = 76,20		7 h 5′ — 74,15
10 h „ = **81,35**		10 h 5′ = **79,40**

1) Gaethgens, Ueber die Wirkungen des Silbers auf die Athmung und den Kreislauf. Universitätsprogramm, Giessen 1890.

Man ersieht aus diesem Versuchsprotokoll, dass die einer 0,1 prozentigen Höllensteinlösung entsprechende Silbermenge der gährenden Hefe in Form des unterschwefligsauren Doppelsalzes zugesetzt den Gährungsprozess in keiner nachweisbaren Weise störte, dass dagegen von dem salpetersauren Silber die Zellen sofort getötet werden. Der Versuch muss deshalb besser ausfallen, als die Gährungsversuche mit Kobalt- und Platinsalzen, weil das $AgNO_3$ ein viel wirksameres Aetzmittel ist als $CoCl_2$ oder $PtCl_4$.

Wie Barth[1]) bereits am Schlusse seiner Abhandlung über die Doppelverbindungen von Quecksilber mit schwefligsauren Alkalien erwähnt, schreibt er wegen der abweichenden chemischen Reaktionen dem Silber in diesem unterschwefligsauren Na-Doppelsalz ein gleiches abweichendes elektrolytisches Verhalten zu, wie dem Quecksilber. Das biologische Verhalten des Doppelsalzes steht damit in ausgezeichneter Uebereinstimmung. Auch die folgenden, an Fischen angestellten Versuche zeigen, dass die Aetzwirkung des Silbers in dem Hyposulfitdoppelsalz gänzlich aufgehoben ist.

Fischversuche vom 20. Oktober 1893.

I. Fisch in 250 ccm 0,1 prozentiger $AgNO_3$ Lösung.

Beginn 5 h — Er schlägt beim Hineinsetzen heftig um sich, augenscheinlich empfindet er grosse Schmerzen.

5 h 2′ deutliche Spuren von Anätzung.

5 h 5′ ganz weiss geätzt, liegt auf der Seite, in gewöhnliches Wasser gebracht erholt er sich ein wenig.

5 h 6′ In die $AgNO_3$ Lösung zurückgebracht, bewegt er sich wieder heftig.

1) Zeitschrift f. physik. Chemie IX. Bd.

5 h 10′ Krämpfe, dann Ruhe und stark beschleunigte Athembewegungen.

5 h 30′ Athembewegung unmerklich, reagiert nur noch auf starken mechanischen Reiz.

5 h 40′ tot, stark geätzt.

II. Fisch in 200 ccm der entsprechenden ($Ag_2S_2O_3$ + $Na_2S_2O_3 + 2\,H_2O$) Lösung.

Beginn 5 h das Tier ist kleiner und weniger lebhaft als das andere.

5 h 40′ nichts Abnormes.

Am 21. Oktober 1893.

6 h 10′ Abends nichts Abnormes.

In Wasser zurückgebracht bleibt er am Leben. Es zeigt sich also auch bei diesen Versuchen aufs deutlichste, wie vollständig das Silber in diesem Falle gebunden ist, und wie es, wenn nicht durch den Organismus losgerissen, seinen metallischen Charakter vollständig verliert. Im Organismus zeigt es dahingegen, wie Ball und Gaethgens nachgewiesen haben, seinen metallischen Charakter; es wird ohne Aetzung zu zeigen aufgenommen, um dann nach kurzer Zeit durch den Organismus zerlegt und wirksam zu werden. Dazu liegen genaue Blutdruckversuche in der citierten Abhandlung von Gaethgens vor.

VI. Unterschwefligsaures Goldoxydulnatrium.

Es ist das letzte der hier betrachteten Schwermetalldoppelsalze mit der Formel $Au_2S_2O_3 + 3\,Na_2S_2O_3 + 4\,H_2O$. Die Lösung des zum Vergleich benutzten $AuCl_3$ wurde analysiert und gleich der 1proz. Lösung von wasserfreiem $AuCl_3$ gemacht. Da nun das $AuCl_3$ gewöhnlich noch durch Cl_2 oder HCl verunreinigt und nicht krystallisiert ist, so wurde noch Chlorgoldnatrium ($AuCl_4Na + 2\,H_2O$) herangezogen, obwohl Aronowitsch[1]) von diesem Goldsalz behauptet, es wirke nicht ätzend. Die Versuche an Hefezellen, sowie an Fischen bewiesen aber das Gegenteil.

Hefegährungsversuch vom 24. Oktober 1893.

I. 8 ccm 10 % Zl. 1 ccm Hefel. 1 ccm Wasser	II. 8 ccm 10 % Zl. 1 ccm Hefel. 1 ccm 1 % $AuCl_3$ Lsg.	III. 8ccm 10% Zl. 1 ccm Hefel. 1 ccm 1,11 % $AuCl_4Na$ Lsg.	IV. 8 ccm 10 % Zl. 1 ccm Hefel. 1 ccm ($Au_2S_2O_3 + 3Na_2S_2O_3 + 4H_2O$) Lsg.
11 h 5′ = 2,83	—	—	11 h 14′ = 2,55
1 h 10′ = 6,48			1 h 17′ = 5,35
3 h 5′ = 10,26			3 h 10′ = 8,45
5 h 20′ = 16,93			5 h 25′ = 14,55
8 h 30′ = 24,43			8 h 35′ = 20,1
11 h 20′ 88,33			11 h 24′ 64,3
Am 25. Oktober.			
2 h 30′ = 102,98			2 h 35′ = 71,85
5 h 25′ = 115,03			5 h 30′ = 77,8

Es zeigt sich bei diesem Versuch, dass $AuCl_3$ und $AuCl_4Na$ sich vollständig gährungswidrig verhalten, dass hingegen das unterschwefligsaure Goldoxydulnatron die Gährung nicht verhindert. Die aus der mit dem Hyposul-

1) Aronowitsch, Beiträge zur physiol. Wirkung des Goldes. Inaug.-Dissert., Würzburg 1881.

fitdoppelsalz versetzten Gährungsmischung entwickelten CO_2-Mengen waren durchweg kleiner, als die aus dem Kontrolkolben gewonnene Kohlensäure.

Die Versuche mit Fischen ergaben Folgendes:

Fischversuche vom 6. November 1893.

1. Fisch in 250 ccm 0,05prozentiger $AuCl_3$ Lösung.

Beginn 5 h 50′ sofort heftige Bewegungen.
5 h 53′ legt sich auf die Seite, Athembewegungen sehr gering.
5 h 57′ Anätzung beginnt.
6 h Liegt regungslos auf der Seite, reagiert nur noch auf sehr starken mechanischen Reiz.
6 h 5′ auf Reiz hin erfolgen Krämpfe.
6 h 25′ weiss geätzt.
6 h 45′ tot.

2. Fisch in 250 ccm $AuCl_4Na$ Lösung vom gleichen Goldgehalt.

Beginn 4 h 45′ sofort sehr unruhig.
4 h 55′ Anätzung beginnt, ist sehr unruhig.
6 h Schwankt auf die Seite, schwache Athembewegung.
5 h stark angeätzt, liegt auf der Seite macht einige schwache Zuckungen.
6 h 10′ auf schwachen Reiz hin entstehen Krämpfe.
6 h 20′ auf sehr starken Reiz reagiert er nur noch schwach.
7 h 5′ total verätzt, tot.

3. Fisch in 250 ccm ($Au_2S_2O_3 + 3\,Na_2S_2O_3 + 4\,H_2O$)
Lösung vom gleichen Goldgehalt wie 0,05 % $AuCl_3$ Lösung.

Beginn 5 h 50′ Ruhig und normal.

6 h 5′ Unruhig, vielleicht durch den Temperaturwechsel. Nach 48 Stunden noch lebend, liegt ein wenig auf der Seite, erholt sich jedoch in frischem Wasser in 3 Stunden vollständig.

Es zeigen die Versuche mit Fischen wiederum die Aetzfähigkeit von $AuCl_4Na$, sowie das mit dem gewöhnlichen Verhalten der Schwermetallsalze in grossem Gegensatz stehende Verhalten des Hyposulfitdoppelsalzes. Man kann ferner eine grosse Aehnlichkeit zwischen seinem Verhalten und demjenigen des gleichartigen Doppelsalzes des Silbers, des Quecksilbers, sowie der Cyandoppelsalze erkennen.

Zum Tierversuche ist das unterschwefligsaure Goldoxydulnatron schon von Aronowitsch, allerdings nur ganz vorübergehend, benutzt worden, er behauptet die Vergiftungserscheinungen träten beim Doppelsalz schneller ein als z. B. beim $AuCl_4Na$; die Wirkung beziehe sich bei dem unterschwefligsauren Goldoxydulnatron auch auf die Herzbewegung, während bei Chlorgoldnatrium derartige Phänomene fehlten. Es wurden deshalb noch Blutdruckversuche mit Golddoppelsalz gemacht. Sie ergaben folgende Resultate:

Der erste Blutdruckversuch ist mit $AuCl_4Na$, die beiden andern mit dem Hyposulfitdoppelsalz angestellt.

1. Am 26. Januar 1894.

Kaninchen ♂ 1900 g, Injektionen intravenös, von $AuCl_4Na$ 2 ccm = 0,04 g metallisches Gold.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Bemerkungen	Injektion in ccm
	mm		
3 h 36′	108	Puls 184, Athmung 68.	
3 40	110	Beginn der Injektion.	2
3 42	112	Puls normal kräftig, 188 Schläge.	
3 42 30″	106	Blutdruck sinkt langsam.	
3 43 45	104	Injektion. 184 Pulse.	2
3 45 45	102		
3 46 30	114	Injektion.	2
3 47	98	216 Pulse.	
3 49	112	Injektion.	2
3 49 30	88	160 Pulse.	
3 52	92	Injektion.	2
3 52 30	124	Ruckweises Ansteigen.	
3 52 40	104	Krämpfe.	
3 53	96	164 Pulse.	
3 58	128	Injektion.	2
3 59	68		
3 59 30	90		
4 1	85	Injektion.	2
4 1 30	bis 110	Starke Schwankungen.	
4 1 45	50	Krämpfe, auch der Athemmuskeln.	
4 2	bis 130		
4 2 30	72	Schnelles Abfallen, dann unregelmässige Arbeit des Herzens.	
4 3	40	Krämpfe.	
4 3 30	106		
4 4 30	34		
4 4 45	30	Keine Herzschläge mehr.	
4 4 50	70	Krämpfe.	
4 5	30		
4 5 45		Krämpfe.	
4 6 15	50		
4 6 30	8	Anhaltende Krämpfe, Herzstillstand.	
4 8	0	tot.	
		Summe der Injektionen = mit 14 ccm Flüssigkeit = 0,28 g Au als $AuCl_4Na$.	7

2. Am 26. Januar 1894.
Kaninchen ♀ 1850 g schwer.
Injektion von Natrium-Goldoxydulhyposulfit.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Bemerkungen	Injektion in ccm
	mm		
4 h 54′	134	170 Pulse.	
4 57		Injektion.	2
4 58	140		
4 58 45″	126	172 Pulse.	
5 1 30	132	Injektion.	2
5 3	130		
5 4 45	133		
5 5 45	130	Injektion.	2
5 8		Kanüle verstopft, Versuch abgebrochen; während desselben nichts Abnormes bemerkbar; als nach 30 Minuten die zweite Carotis zum Versuch hergerichtet war, hatte sich das Präparat offenbar schon im Körper zersetzt, und äusserte bereits seine Goldwirkung.	
		Summe der Injektionen =	3

3. Am 26. Januar 1894.
Kaninchen ♀, 2100 g schwer.

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Bemerkungen	Injektion in ccm
	mm		
6 h 39′	126	170 Pulse.	
6 41	100	Injektion.	2
6 42	74	Injektion	2
6 43	90		
6 43 30″	90	Injektion.	2
6 44	94	Injektion.	2
6 45	98	Krampfartige Bewegungen.	
6 45 40	130	Tier sehr unruhig.	
6 45 45	150		
6 46	130		
6 46 20	120	Injektion.	2
6 47	120	Injektion beendet.	
6 48 30	95	Injektion.	2
6 49	100		
6 50	97	Injektion.	2

Zeit	Mittlerer Blutdruck	Bemerkungen	Injektion in ccm
	mm		
6 h 50′ 30″	bis 130	Krämpfe.	
6 51	90	Injektion.	2
6 52	110—100	Stärkere Druckschwankungen.	
6 53	110–100	Injektion. 148 Pulse.	2
6 54	110—100	Injektion.	2
6 56	100–90	Injektion.	2
6 58	92—86	Injektion.	2
7	50	Blutdruck sinkt plötzlich.	
7 1	40		
7 1 30	30	Krämpfe ohne Steigerung des Blutdrucks.	
7 2	10	Herzstillstand, Athemkrämpfe.	
7 2 30		tot.	
		Summe der Injektionen = mit 24 ccm Flüssigkeit = 0,48 Gold.	12

Das Tier ertrug bei dem mit unterschwefligsaurem Goldoxydulnatrium angestellten Versuch Nr. 3 eine bei weitem grössere Menge des Metalles, als bei dem mit Chlorgoldnatrium angestellten (Nr. 1). Das Präparat blieb eine Zeit lang unzersetzt im Organismus und das Tier annähernd normal, bis sich plötzlich die Zersetzung des Doppelsalzes vollzog und in wenig Augenblicken das Bild einer akuten Vergiftung sich zeigte.

Mit dem unterschwefligsauren Goldoxydulnatrium wurde die Versuchsreihe beendet. Es zeigte sich, dass die als Cyan- und Hyposulfitdoppelsalze benutzten Verbindungsformen der Metalle pharmakologisch ebenso indifferent sich verhielten, wie sie es in chemischer Hinsicht thun, indem diese Metalle auch ihre sonst geläufigen chemischen Reaktionen zum grössten Teil nicht mehr geben. Auch der süsse Geschmack der Silber- und Goldhyposulfit-Doppelverbindungen an Stelle des adstringierenden der einfachen Salze weist auf den Unterschied hin. Bei einigen Metallen, dem Eisen

und dem Quecksilber, giebt das elektrolytische Verhalten Aufschluss über diese höchst merkwürdigen Veränderungen der chemischen und biologischen Reaktion der Metalle. Die Verbindungen des Ag und Au müssen sich gewiss ebenso elektrolytisch verhalten, wenn sie auch noch nicht in dieser Richtung untersucht worden sind. Bei der regen Thätigkeit, die gegenwärtig auf dem Gebiete der physikalischen Chemie herrscht, wird dieser Nachweis des anodischen Charakters des Co, Pt, Ag und Au in den Kobalticyandoppelsalzen, den Platindoppelcyanüren, den Hyposulfitdoppelsalzen von Ag und Au wohl nicht allzu lange mehr auf sich warten lassen. Der Gesichtspunkt, unter welchem die vorstehenden pharmakologischen Versuche unternommen wurden, war, nachzuweisen, dass zu der Besonderheit der chemischen Bindung auch bedeutsame Aenderungen im biologischen Verhalten gewissermassen gesetzmässig hinzugehören; letztere können aber auch nur so lange bestehen, als das complicierte Molekül der Doppelverbindungen von den chemischen Spaltungs- und Zerlegungskräften des Organismus noch nicht gesprengt worden ist.

Das beliebte pharmakologische Thema über die Beziehungen zwischen chemischer Constitution und pharmakologischer Wirkung, welches gewöhnlich nur auf dem Gebiete der zur organischen Chemie gehörigen Giftkörper bearbeitet wird, verdient nicht minder auch für die in die anorganische Chemie gehörenden Gifte Beachtung; die in vorstehendem behandelte pharmakologische Verschiedenheit einiger Metalle in elektrolytisch entgegengesetzten Zuständen, die Ungiftigkeit der anodischen Form gegenüber der gewöhnlichen, giftigen, kathodischen Form ist nur ein specieller Fall des auf die anorganischen Gifte ausgedehnten Themas.

Am Schlusse meiner Arbeit erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Binz für die gütige Ueberlassung der Arbeitsmittel des Instituts, sowie Herrn Privatdozenten Dr. Dreser für seine überaus liebenswürdige Hülfe mit Rath und That bei Bearbeitung des Themas, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Vita.

Geboren wurde ich, Julius Carl Anton Hugo Hegener, katholischer Confession, zu Essen a. d. R., als Sohn des Ingenieurs August Hegener und der Josephine geb. Nierfeld am 4. Juni 1870. Vom Jahre 1873 an wohnte ich, da meine Eltern nach Köln übersiedelten, in Köln. Den ersten Unterricht erhielt ich in der Elementarschule von St. Severin, darauf besuchte ich das dortige Königliche Friedrich-Wilhelms-Gymnasium, welches ich Ostern 1889 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Ich widmete mich an der Universität Bonn dem Studium der Mathematik, wandte mich aber Ostern 1890 der Medicin zu. Im Wintersemester 1891/92 bestand ich das Tentamen physicum, um danach nach Freiburg zu gehen. Dort genügte ich im Winter 1892/93 meiner halbjährigen Dienstpflicht mit der Waffe bei dem dort garnisonierenden Infanterieregiment Nr. 113, kam im Sommersemester 1893 nach Bonn zurück und bestand am 16. Februar 1894 das Examen rigorosum.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Bonn: Binz, Bohland, Doutrelepont, Eigenbrodt, Fritsch, Geppert, Hertz†, Koester, Leo, Lipschitz, Ludwig, Nasse†,

Nussbaum, Pflüger, Saemisch, Schiefferdecker, Schultze, Strasburger, Trendelenburg, Ungar, von la Valette St. George, Veit.

in Freiburg: Baumann, Kraske, Reinhold, Ziegler.

Allen diesen hochverehrten Herren werde ich stets ein dankbares Andenken bewahren.